

2022 天使病院 遺伝セミナー6 2022 09 01

希少疾患の診療

希少疾患とは:

- 頻度が2000人に1人以下の疾患
- 20,000種以上
- ほとんどが遺伝性疾患: OMIMのリストと一致
欧州では12人に1人が希少疾患に罹患
- 医学的および科学的知見の欠如が課題
- 医師、研究者および政策立案者による研究や公衆衛生政策は実質存在していなかった
- 私の病気をほとんどの人が知らない

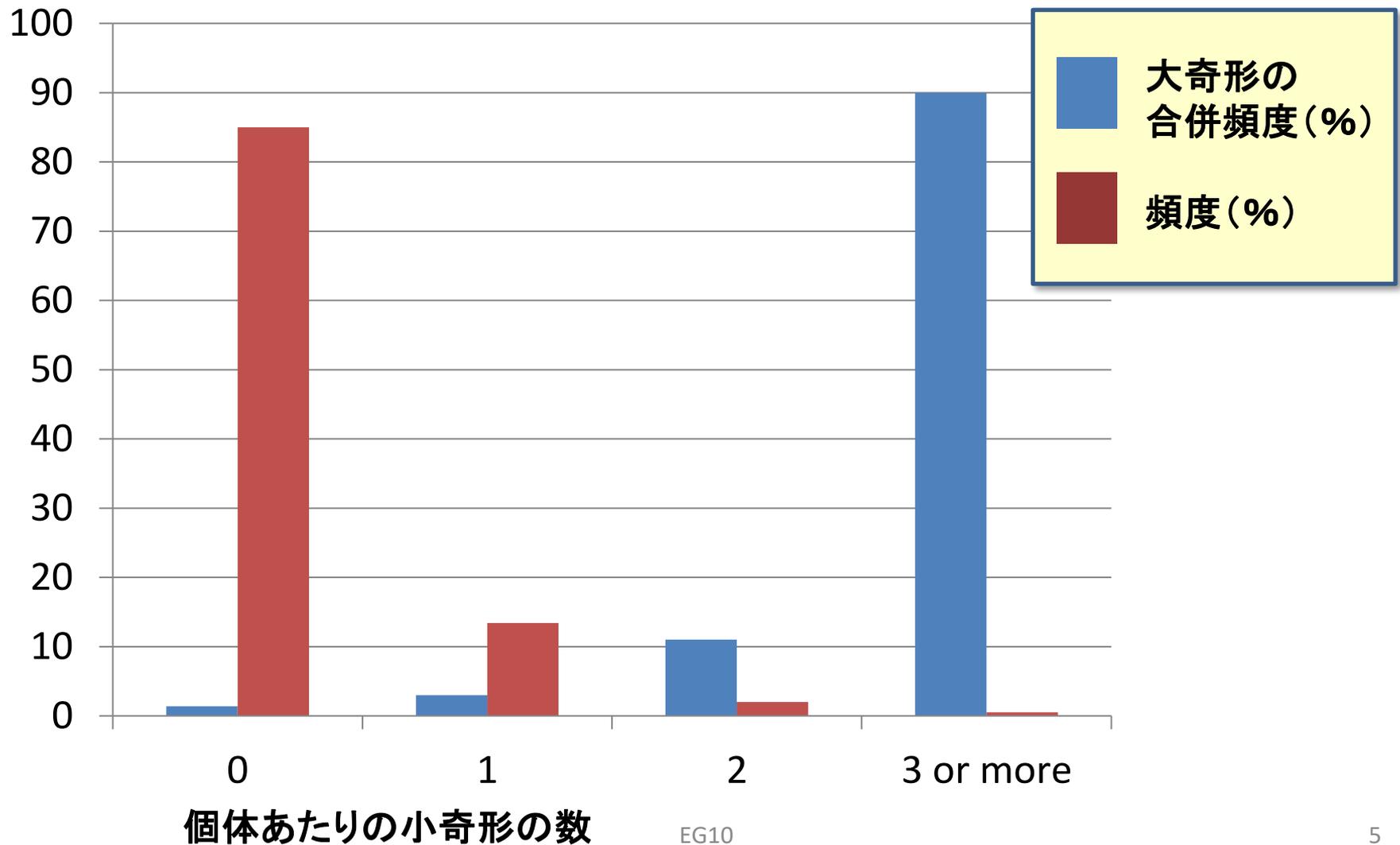
**希少疾患はCommon diseaseである.
珍しくなく, 国民的課題だ**

**希少疾患の大半を占める先天異常症候
群の診断アプローチと診療について概説
する.**

大奇形と小奇形

- 大奇形: 生命の維持・苦痛や機能障害をきたすような 四肢・外表・内臓の奇形
- 小奇形: 生命の維持や平素の生活にほとんど支障のないような形態の異常
- 個体差: 健常な生活にほとんど支障のないような形態の差異～個体の持つ特性の全て

個体あたりの小奇形の数と大奇形の合併頻度の関係



多発奇形症候群の原因

- 単一遺伝子病
 - 遺伝子の多面発現とシーケンス
- エピジェネティック病
- 複数の遺伝子のコピー数の過剰, 減少あるいはその両方
 - 1) 過剰 例:トリソミー 21
 - 2) 減少 例:モノソミー X
 - 3) 過剰と減少 例:不均衡型転座
- 多因子遺伝
- 環境因子 感染症

形態異常や症状のonset時期の推定

- 奇形の出現時期：疾患の鑑別上重要

prenatal onset (出生前)

postnatal onset (出生後)：

進行性の筋・神経系の疾患では関節の拘縮

有害物蓄積性の代謝病など：有機酸の蓄積

肥厚性幽門狭窄

胆道閉鎖症

Prenatal onsetであることを後方視的に示す病歴や所見

	所見・病歴	示唆される病態	疑わしい疾患
妊娠・ 出生歴	胎動の開始の遅れ, 胎動が少ない	胎動が少ない	中枢神経系奇形, 筋疾患, 骨系統疾患
	短い臍帯		
	逆位		
病児の所 見	手指の屈曲線の無 形成・低形成	胎児期早期からの手 指の運動の低下, 障 害	
	大関節伸側の陥凹, 屈側の翼状片	大関節の運動の低下	
	高口蓋・歯槽過形成	胎児期の筋緊張低下 による舌運動の低下	
	3個以上のつむじ	中枢神経系の異常	
つむじがない			
人中が長い			

形態異常の機序による分類

1. **Malformation: 奇形 (低形成)**

組織の形成の不良状態, 不十分な形態形成

2. Deformation: 変形

体内外からの力の作用による

3. Disruption: 破壊

正常組織の破壊

4. **Dysplasia: 異形成**

正常な細胞構築を持たない組織

Malformationの分類

カテゴリー	機序	例
Incomplete morphogenesis	Agenesis	renal agenesis
	Hypoplasia	micrognathia
	Incomplete separation	syndactyly
	Incomplete closure	cleft palate
	Incomplete septation	ventricular septal defect
	Incomplete migration	exstrophy of bladder
	Incomplete rotation	malrotation of gut
	Incomplete resolutaion	Meckel diverticulum
	Persistent earlier location	cryptorchidism
Abberant form		pelvic spur
Accessory tissue		polydactyly
Functional defect	EG10	clubfoot

Malformation の原因と発生時期 1

Malformation	Defect in	
anencephaly	closure of anterior neural tube	D26
meningomyelocele	closure of posterior neural tube	D28
cleft lip	closure of lip	D36
cleft maxillary palate	fusion of maxillary palatal shelves	W10
branchial sinus or cyst	resolution of branchial cleft	W8
esophageal atresia plus tracheoesophageal fistula	lateral separation of foregut into trachea and foregut	D30
Diaphragmatic hernia	closure of pleuroperitoneal canal	W6
Duodenal atresia	recanalization of duodenum	W7-8
Malrotation of gut	rotation of intestinal loop	W10
Omphalocele	return of midgut from yolk sac to abdomen	W10
Meckel diverticulum	obliteration of vitelline duct	W10
Rectal atresia with fistula	lateral separation of cloaca into rectum and urogenital sinus	W6

Malformation の原因と発生時期 2

Malformation	Defect in	
Extrophy of bladder	migration of infraumbilical mesenchyme	D30
Bicornuate uterus	fusion of lower portion of mullerian ducts	W10
Hypospadias	fusion of urethral folds	W12
Cryptorchidism	descent of testicle into scrotum	M7-9
Transposition of great vessels	directional development of bulbus cordis septum	D34
Ventricular septal defect	closure of ventricular septum	W6
Patent ductus arteriosus	closure of ductus arteriours	M9-10
Apasia of radius	genesis of radial bone	D38
Syndactyly, severe	separation of digital ray	W6
Cyclopia, holoprosencephaly	prechordal mesoderm development	D23

希少疾患の代表：先天奇形症候 群へのアプローチ

先天多発奇形症候群： 4つの主要病態

- 成長障害
- 骨格系

- 知的障害
- 発達障害

- 中枢神経系
- 心血管系
- 呼吸・消化器系
- 泌尿器系
- 感覚器系
- 腫瘍系

- 顔貌(目・鼻・耳・口)
- 皮膚紋理
- 四肢・指趾・体型・頭
- 皮膚・毛髪
- 外性器

正常の成長

1. 体細胞分裂の頻度すなわち細胞数の増加の度合いが骨端で正常であること
2. 骨格系の成熟が骨端で適正に行われること: 骨端における適切な最終的な骨化: 骨年齢として評価される

これらの過程には多くの遺伝子が関与

性染色体に座位する遺伝子も関与:

XYはXXより高身長

XXはXYより先に成熟する

栄養, ビタミン, 酸素, ホルモン, ミネラルの供給が必要

成長障害の分類

カテゴリー	正常		異常	
	家族性低身長	思春期遅発症	原発性骨成長障害	二次性骨成長障害
成長障害の開始	出生前	出生後(幼少期)	出生前	出生後
成熟の進行	正常	遅延	さまざま	遅延
家族歴	低身長	思春期遅発	さまざま	さまざま
最終身長	低身長	正常範囲	低身長	低身長
プロポーション	正常	正常	異常	正常
原因	遺伝素因	遺伝素因	染色体異常 遺伝子変異 原因不明	環境 非骨格異常 代謝疾患 慢性消耗疾患
治療法	なし	なし	成長ホルモン* 骨延長術**	原疾患の治療

原発性の成長障害とは：

細胞内部に起きる問題が原因で骨格系の成長が阻害される

その特徴：

- 出生前の発症
- 体型の不均衡，骨のリモデリングの異常
- 他の器官系の異常→先天多発奇形症候群
- 骨年齢は正常

原発性の成長障害の原因分類

臨床的分類		原因	代表的疾患
低身長	単一遺伝子病	GH分泌不全(原発性)	遺伝性GH欠損症
		不明ただし非遺伝性	SGA低身長
骨格系の異常が主体	epigenetic 病	骨成長に関する遺伝子異常	Russell Silver 症候群
	単一遺伝子病		軟骨異形成症 変容性異形成症
		骨の代謝に関する遺伝子異常	骨形成不全
		骨成長に有害な産物の蓄積	Hurler 症候群
多発奇形症候群	単一遺伝子病	骨格系の成長にかかわる遺伝子異常の多面発現	Noonan 症候群 de Lange 症候群
	ゲノム病	骨格系の成長にかかわる複数の遺伝子異常	4p- 症候群
	古典的染色体異常症		ダウン 症候群 トリソミー18 ターナー 症候群

2次的成長障害の原因と診断

カテゴリー 問題		原因	診断のポイント
栄養	不十分な栄養摂取	栄養不良	適切な栄養補給で改善
	吸収障害		吸収と酵素測定
愛情斜断		虐待と栄養不良	環境の改善により改善、家庭と家族の調査
重度知的障害		不明	他の知的障害の原因の除外
心奇形	LRシャント	エネルギー需要増	心の評価
	チアノーゼ型心疾患	低酸素	
呼吸障害		低酸素	一見し明白
腎障害		酸血症、多尿・脱水	尿PH, 電解質、CO2、尿濃縮力
GHD		脂肪分解とアミノ酸の細胞取り込み障害	GH負荷試験
甲状腺機能低下症		エネルギー代謝障害	甲状腺機能検査, 画像診断
慢性感染症		不明	
代謝疾患 *			それぞれの特異的検査

* 高カルシウム血症、低リン酸性くる病、低カリウム血症、ガラクトース血症、グリコーゲン蓄積病、塩類喪失型副腎過形成

- 正常の中枢神経系の発達を知る。
- 知的障害のカテゴリーを知る。
 - 1 出生前の脳形成の障害
 - 2 周産期中枢神経のダメージ
 - 3 出生後に始まる脳機能の異常
 - 4 発生の時期が不明な脳機能の異常
- 知的障害の検査法を知る。
- 発達障害 (ASD, AD/HD, LD) を評価する。

中枢神経系の発生

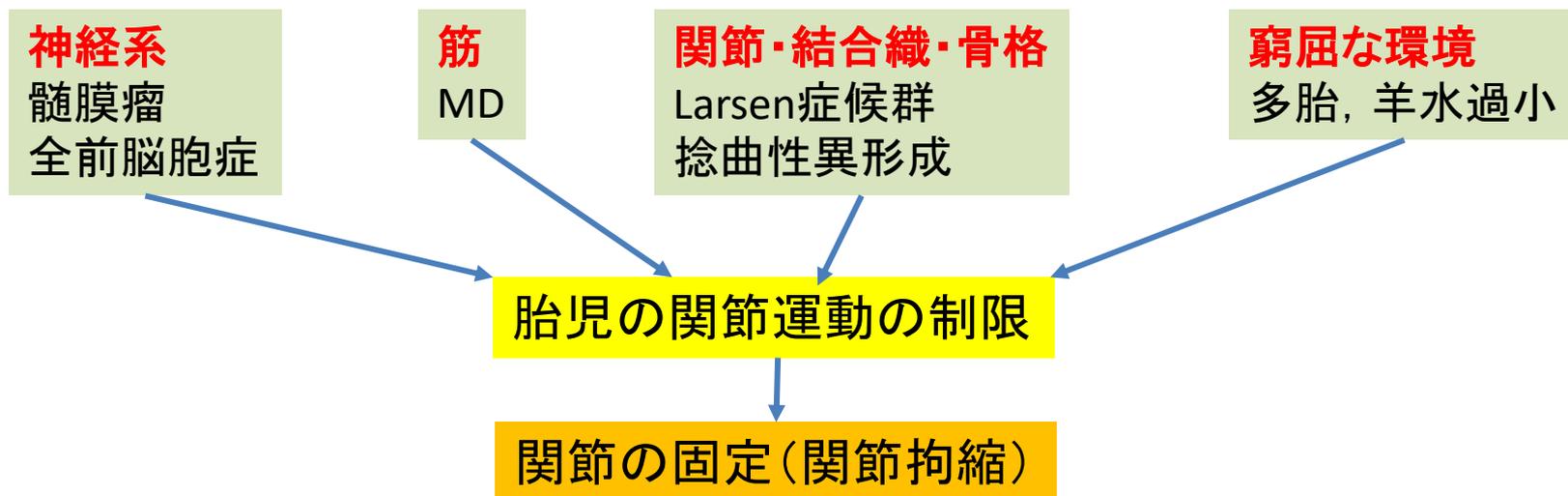
胎生/出生後の時期	中枢神経系の発生
conception-18 days	神経板から神経溝を経て神経管の形成開始
	前脳-中脳-後脳の形成
23 days	眼の突出の形成
28 days	神経管の閉鎖
33 days	初期の大脳半球の形成開始
	大脳半球の中で内側の神経上皮細胞が神経芽細胞となる
	神経芽細胞は外へ移動し皮質層を形成
4-5 months	神経細胞の数の急速な増加
birth-6 months	神経細胞の増加は減り, グリア細胞の増加が起こる
birth-12 months	髄鞘化の進展 ニューロンネットワークの強化とシナプスの刈り込みがはじまる
2 years	脳のサイズは成人の 80 % に達する

精神遅滞の主要要因

原因	頻度
染色体異常症	4-28 %
奇形症候群	3-7 %
単一遺伝子病	3-9 %
脳の構造異常	7-17 %
未熟児	2-10 %
環境あるいは催奇形因子への暴露	5-13 %
文化/家庭要因	3-12 %
不明	30-50 %

関節拘縮症 (arthrogryposis) とは

関節の発生 5週に間葉系細胞の増殖
7週に関節腔の出現
8週: 関節運動の開始: 重要



外表奇形の記載

パーツごとの記載

全身

頭

顔貌

眼

鼻

口

顎

耳

首

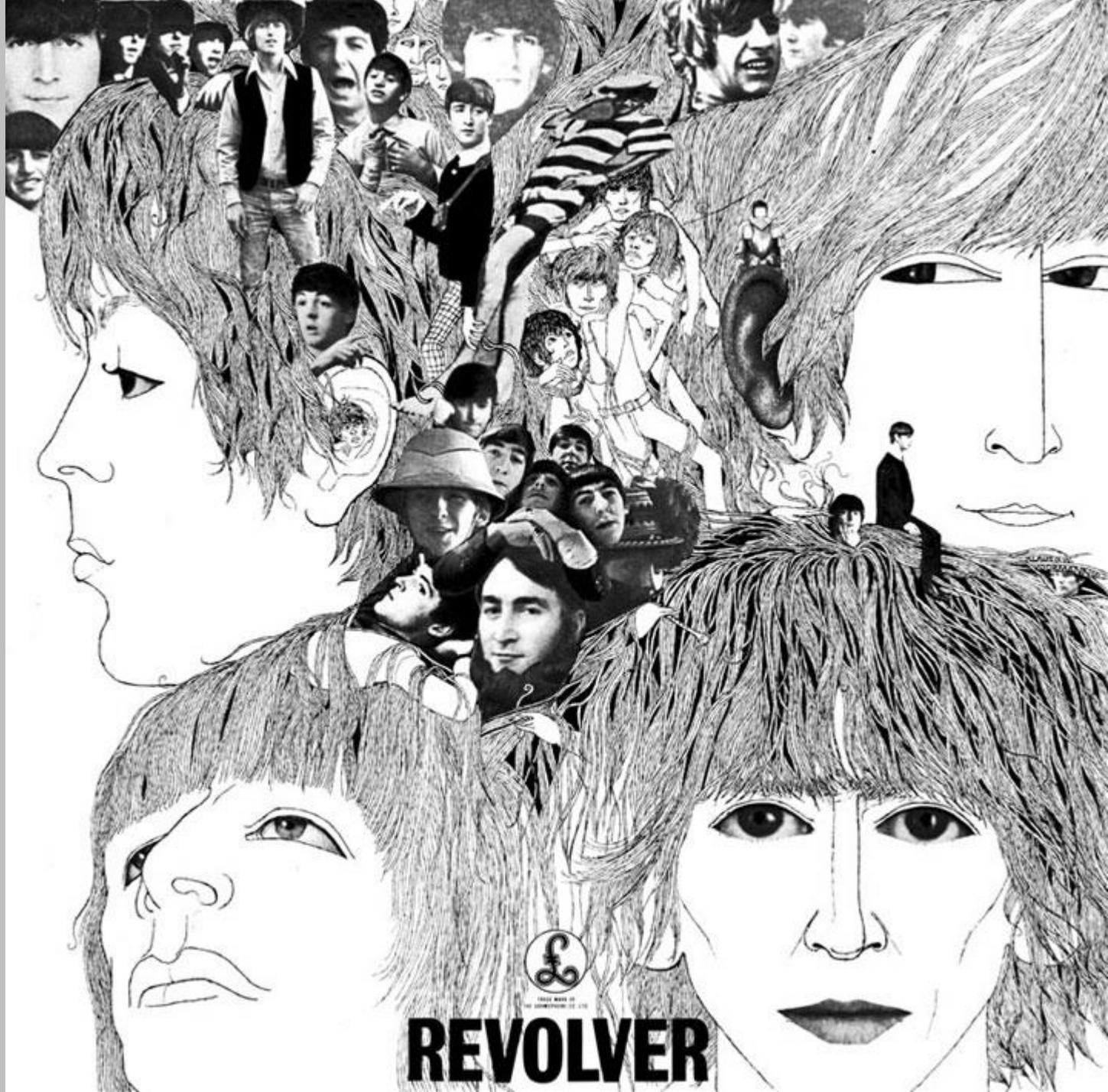
胸

外性器

四肢

皮膚・毛髪

内臓



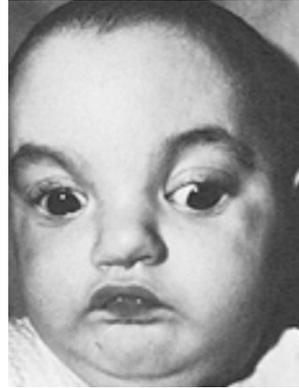
成長障害
重大な精神遅滞
小頭
特異顔貌
丸い顔
眼間開離
瞼裂斜下
乳児期に弱々しい泣き声
けいれん発作

成長障害
重度の発達遅滞
小頭
前頭眉間の突出
眼間開離
低く広い鼻梁
短い人中
への字の口
けいれん発作

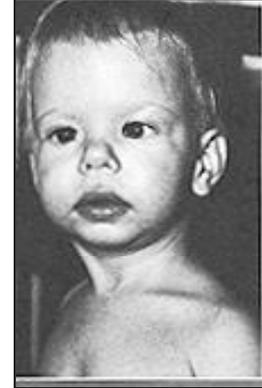
低身長
運動発達遅延
知能発達遅延
薄い眉毛
腫れた眼瞼
厚い口唇
低い声
大動脈弁上部狭窄症
高カルシウム血症



丸い顔
眼間開離
瞼裂斜下



前頭眉間の突出
両眼開離
低く広い鼻梁
短い人中
への字の口



薄い眉毛
腫れた眼瞼
厚い口唇

先天多発奇形症候群：診断過程の問題点

患者の持つ情報(病歴・家族歴・身体所見)を系統的に記載し、その組み合わせから合致する疾患を検索する。

Smith の教科書を見る。UR-DBMS, Phenomizer

- 1 正しい身体所見がとれるか？
- 2 十分な身体所見がとれるか？(見落としがないか？)
- 3 不必要な身体所見を重大視していないか？(ノイズ)
- 4 複数の診断候補が上がった場合選択は恣意的になりかねない(たぶん候補にあがった病気はあなたが今まで一度も見たことも聞いたこともない病気)
- 5 検索はどこまですれば十分なのか？

多発奇形症候群の臨床診断法一病歴

	情報	疑われる疾患
家系情報	3回以上の自然流産	染色体異常
	母方兄弟に罹患者	X連鎖劣性遺伝病
	近親婚	常染色体劣性遺伝病
	高齢出産	染色体の不分離
	高齢の父	常染色体優性遺伝
妊娠歴	胎動	筋・中枢神経系疾患, 骨系統疾患, PWS
	羊水過多	中枢神経疾患・消化管閉鎖,
	羊水過少	尿路奇形
	母体の糖尿	様々な奇形
	母体の感染	TORCH, AIDS
	母体の薬物	抗痙攣薬, アルコール

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー1 メジャーな古典的染色体異常症

疾患	染色体異常
Down syndrome	21番染色体の過剰
Trisomy 18 syndrome	18番染色体の過剰
Trisomy 13 syndrome	13番染色体の過剰
4p- syndrome	4番染色体短腕の部分欠失
5p- syndrome	5番染色体短腕の部分欠失
Turner syndrome	性染色体構成がX
Klinefelter syndrome	性染色体構成がXXY

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー2 比較的頻度が高い有名疾患

疾患	診断の決め手
Prader-Willi syndrome	FISH(SNRPN), メチル化テスト
Angelman syndrome	FISH(SNRPN), メチル化テスト
Kabuki syndrome	KMT2D KDM6Aの遺伝子変異
Williams syndrome	FISH(elastin)
Beckwith-Wiedemann syndrome	11p15.5の遺伝子群のインプリンティング検査
Sotos syndrome	FISH(NSD1)
von Recklinghausen Disease	明確な診断基準

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー3 有名だけれど診断が難しい疾患

疾患	特徴
Marfan syndrome	診断基準があるが難解
Noonan syndrome	眼瞼下垂・特異顔貌
Cornelia-de Lange syndrome	眉毛癒合・低身長・特異顔貌
Tricho-rhino-phalangeal syndrome	3タイプあり
Ehlers-Danlos syndrome	皮膚・関節の過伸展 数多くのタイプあり

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー4 心奇形を合併する疾患

疾患	合併しやすい心奇形
del(22)(q11.2) syndrome	Conotruncal anomaly
Marfan syndrome	AR, MR
Noonan syndrome	PS, 肥大型心筋症
Williams syndrome	SVAS, PPS
CHARGE syndrome	Conotruncal anomaly
VATER association	VSD
Chromosomal anomalies	
Down syndrome	VSD, AVSD
Turner syndrome	CoA

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー5

眼の奇形を合併する疾患

疾患	特徴
Axenfeld-Rieger syndrome	虹彩欠損, 緑内障
Lowe syndrome	白内障
Marfan syndrome	水晶体亜脱臼
CHARGE syndrome	虹彩欠損
Cat eye syndrome	虹彩欠損
Aniridia-Wilms tumor Ass.	無虹彩
Waardenburg syndrome	虹彩異色
OI: osteogenesis imperfecta	青色強膜

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー6 手指・足趾の奇形を合併する疾患

特徴	指の特異的所見
Rubinstein-Taybi syndrome	幅の広い母指趾
Craniosynostosis syndromes	合指症, 多指症
Trisomy 13	多指症
Aarskog syndrome	水掻き様の部分合指
Achondroplasia	三尖指
Smith-Lemli-Opitz syndrome	第II-III部分合趾
Russell-Silver syndrome	第5指内弯
Trisomy 18	重なり合う指

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー7

四肢・体型の異常を合併する疾患

特徴	四肢の特異的所見
Thanatophoric dysplasia	極端な四肢短縮
Achondroplasia	四肢短縮
Osteogenesis imperfecta	四肢の弯曲, 骨折
Amyoplasia congenita disruptive sequence	多発関節拘縮
Camptomelic dysplasia	四肢・指の弯曲
Pena-Shokeir syndromes	多発関節拘縮, 指の重なり

小児科医なら診断したい疾患カテゴリー8 口唇・口蓋裂を合併する疾患

Robin sequence	口唇・口蓋裂は多発奇形を伴うことは少ない。 正中の口唇裂を伴う場合は中枢神経の発生異常を伴う場合がある。
Oral-facial-digital syndrome	
EEC syndrome	
Frontonasal dysplasia	
CHARGE syndrome	
Chromosomal anomalies Trisomy 13, 4p- syndrome	

希少疾患の診断アプローチ

- 個人の医学的情報: 病歴と理学所見, 臨床検査所見など
- 血縁者の医学的情報: 家族歴

診断プロセス

記憶あるいは知識としての情報との照合

教科書記載との照合 ガイドラインとの照合

データベースとの照合: スクリーニング作業

文献との照合: 確認作業

Phenotype (表現型) のアセスメント

ゲノム情報からのアプローチ

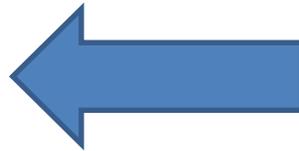
- 個人のゲノム情報 + 血縁者のゲノム情報

ターゲット検査	網羅的検査
	染色体G-banding
Single site FISH (including telomere FISH)	Multicolor FISH
	Microarray CGH/SNIP
Single gene/group of genes Sequencing	Exome Sequencing
	Whole genome sequencing

Genotype (遺伝子型) のアセスメント

遺伝性希少疾患の診断戦略

- 臨床所見から診断される疾患の遺伝的素因を明らかにする:
- 臨床所見から診断が困難な疾患を遺伝的素因の解析をもとに診断する:



奇形症候群と頻度

常染色体異数性異常		Prader	1/10,000-15,000
21トリソミー	1/830	Sotos	1/10,000-20,000
18トリソミー	1/7,500	Beckwith	1/13,700
13トリソミー	1/22,700	Axenfeld-Rieger	1/200,000
性染色体異数性異常		Kabuki	1/32,000
47,XXY	1/1,000	Cornelia de Lange	1/10,000-30,000
47,XYY	1/1,000	Hutchison Gilford	1/20,000,000
45,X	1/4,000	O'donnell-Luria-Rodan	-
47,XXX	1/900	Acho	1/10,000
染色体欠失症候群		Marfan	1/5,000-10,000
4p-症候群	1/50,000	Ehlers Danlos	1/5,000
5p-症候群	1/15,000-50,000	OI	1/20,00-30,000
22q11.2欠失症候群	1/4,000-5,000	Huntington	1/150,000
1p36欠失症候群	1/25,000-40,000	MD	1/20,000
Williams	1/20,000	Hemophylia A	1/20,000
Miller Dieker	1/100,0000	DMD	1/3,500

頻度階層別の疾患

1/ 100 以上	知的障害, 自閉症スペクトラム障害, ADHD, てんかん, 先天性心疾患
1/ 100-1,0000	Trisomy 21 , 肥厚性幽門狭窄症,
1/ 1,000-3,000	Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Noonan syndrome , ファロー四徴症, West 症候群
1/ 3,000 – 1/10,000	Trisomy 18, del(22)(q11.2), Marfan syndrome, Achondroplasia, Ehlers Danlos syndrome , Fabry disease, DMD, 食道閉鎖, 鎖肛, 血友病, クレチン症
1/ 1万 – 2万	5p- syndrome, Trisomy 13, Prader-Willi syndrome, Williams syndrome, Sotos syndrome, Myotonic dystrophy, Beckwith-Wiedemann syndrome, Cornelia de Lange syndrome , 胆道閉鎖, 副腎皮質過形成
1/ 2万 – 5万	4p- syndrome, del(1)(p36) syndrome, Kabuki syndrome, Osteogenesis imperfecta , SMA, SCID
1/ 5万 – 20万	Hunter disease, Hurler disease, Morquio disease, Pompe disease, Phenylketonuria, Miller Dieker syndrome
1/ 20万 –	Hutchison Gilford syndrome, Axenfeld Reiger syndrome , Pelizaeus Meltzbacher disease

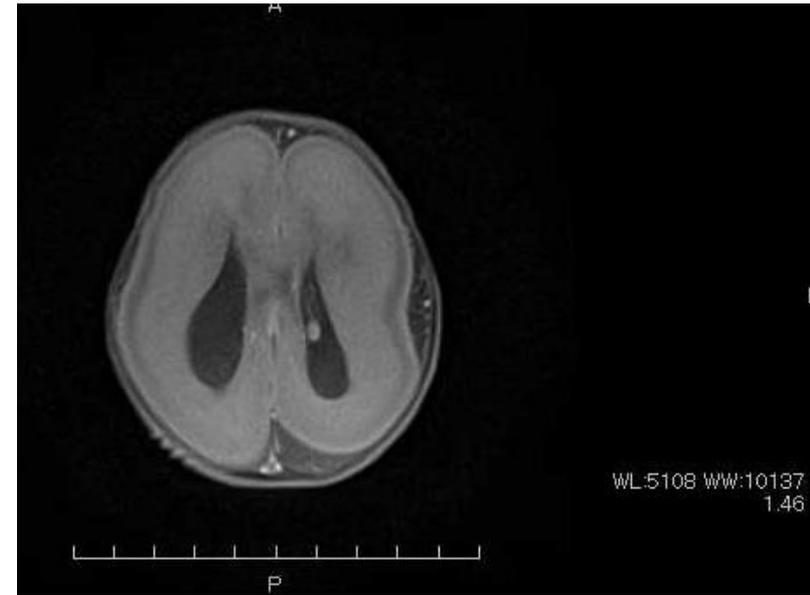
Case 1

母体歴: 34歳 : 1経妊1経産 (第1子正常)

31週 超音波: 滑脳症疑い

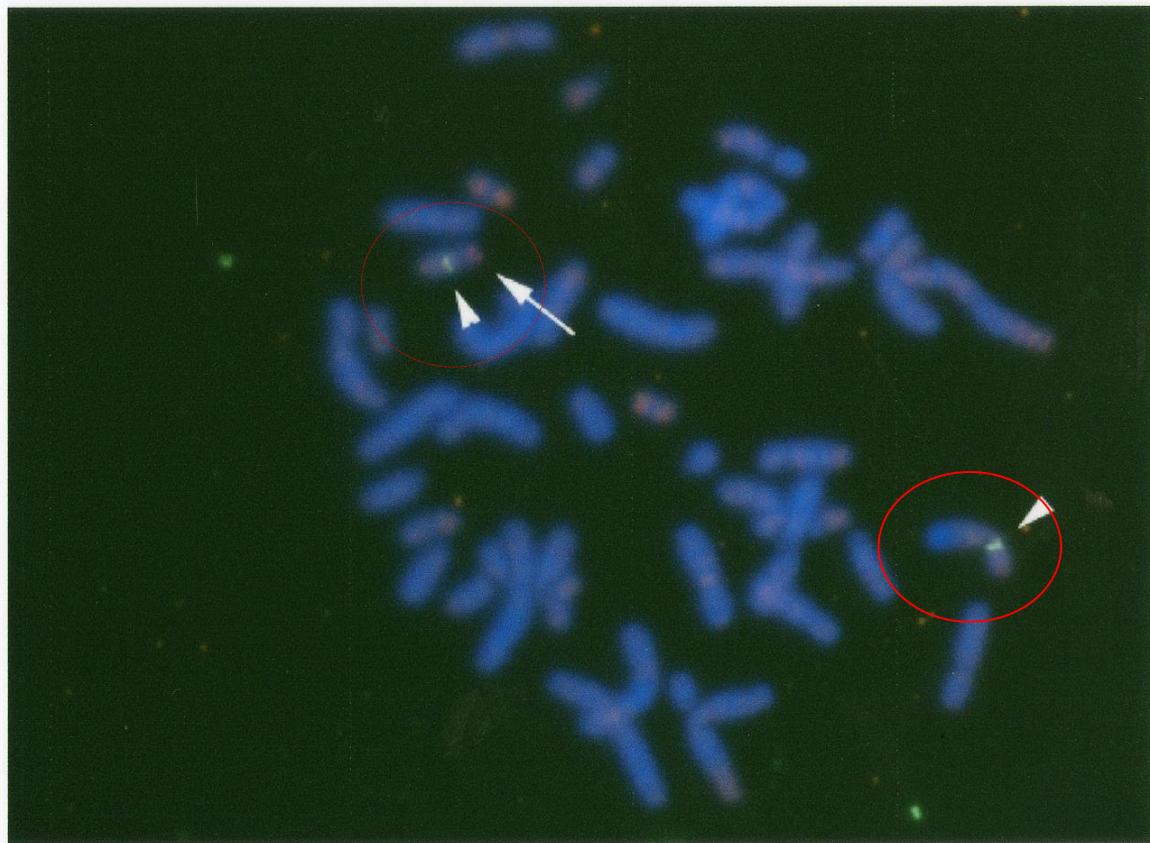
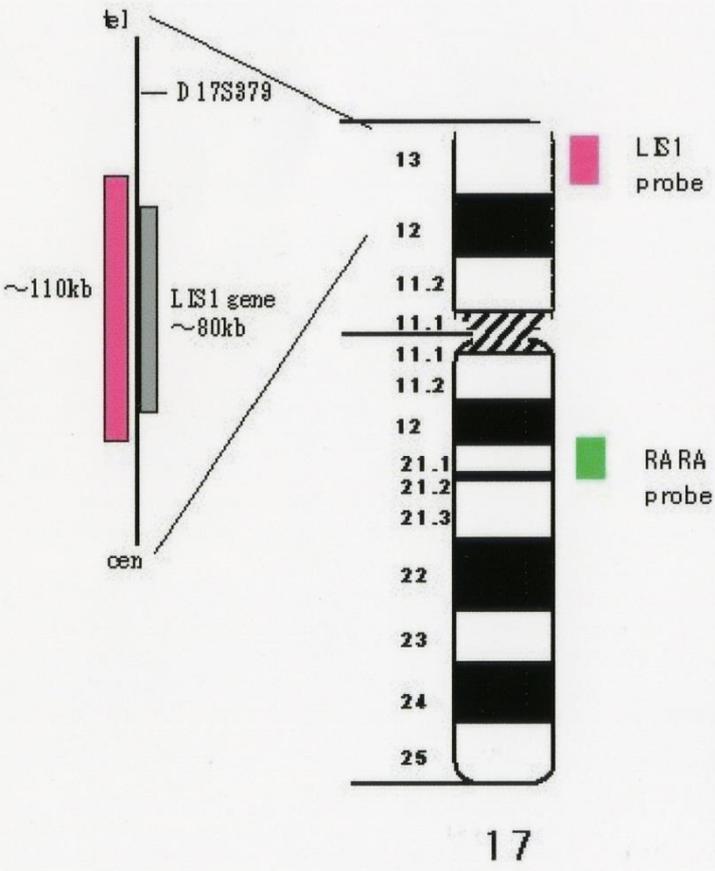
35週 MRI: 滑脳症所見

36週 分娩進行し帝王切開



case 1 染色体検査 FISH法

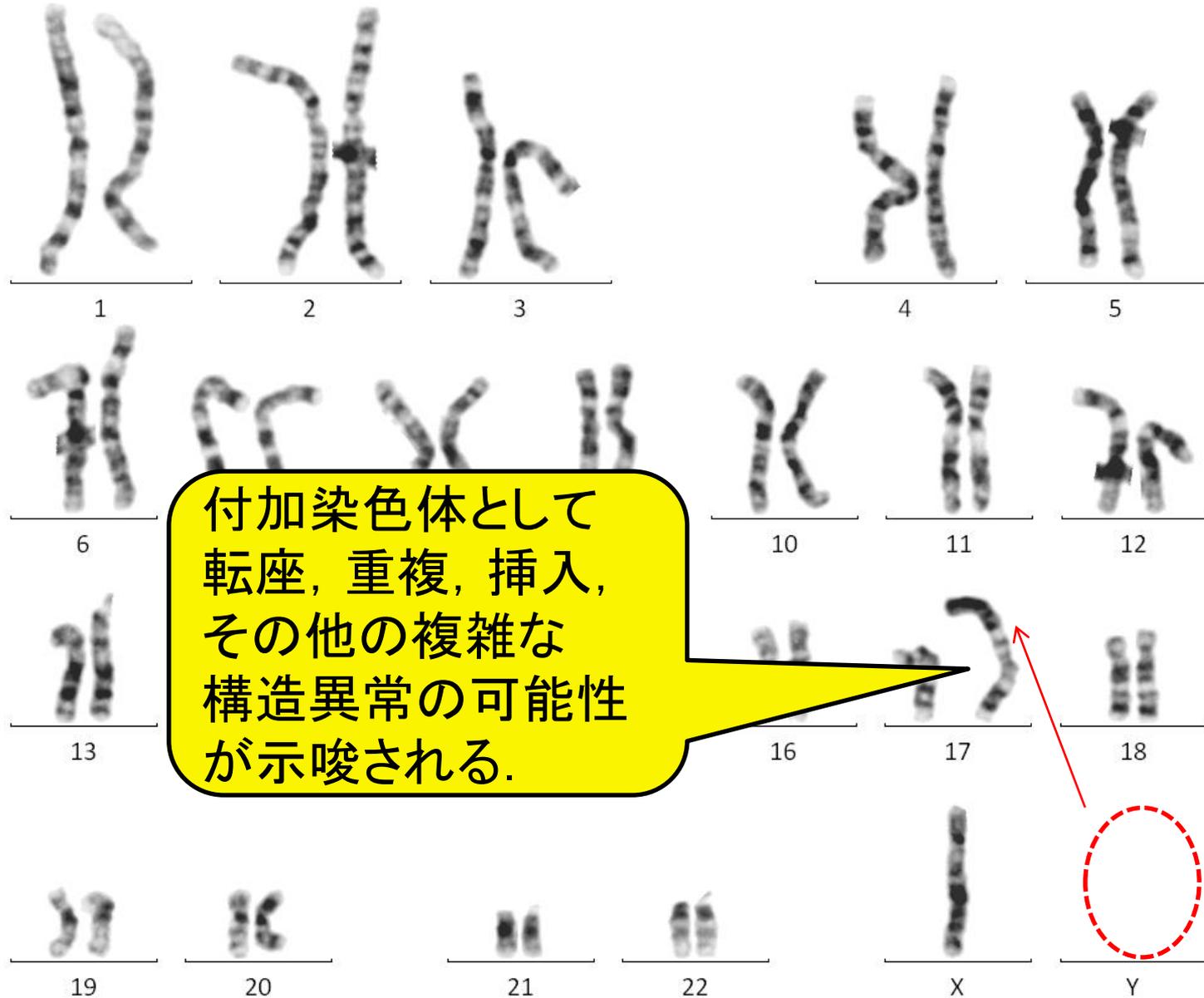
17番染色体地図



← : LIS1(17p13.3) probe のシグナル(赤色)
▶ : RARA(17q21.1) control probeのシグナル(緑色)

LIS1(17p13.3)(Miller-Dieker syndrome責任領域)の欠失

case 1 G-Band解析 45,X,add(17)(p13)



Case 2 Schintzel Giedion 症候群



Case 3 変容性骨異形成症 metatropic dysplasia

caudal tail





変容性骨異形成症

metatropic dysplasia

(MD; OMIM 156530)

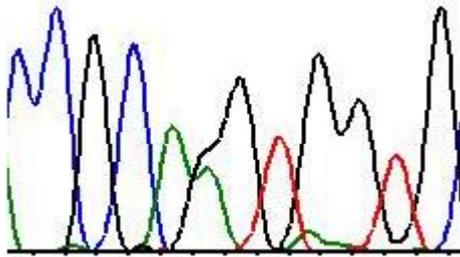
重度の骨格系の異形成で“metatropic”は年齢と共に体のプロポーションが変化する本症の特徴を表すギリシャ語に由来する。すなわち本症では出生児には四肢短縮が著明であるが、幼児期にいたり脊柱の後側彎の増悪に伴い体幹が短縮するという特徴を持つ。

Target遺伝子検査TRPV4

A novel missense mutation of TRPV4, c.2324G>A (p.R775K) in patient MTP-3 (HT)

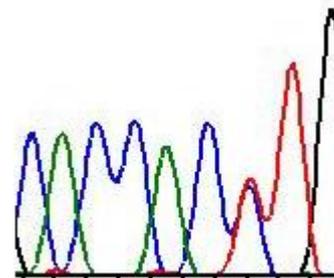
CCGCA ^A/_G GTGGT G

Forward



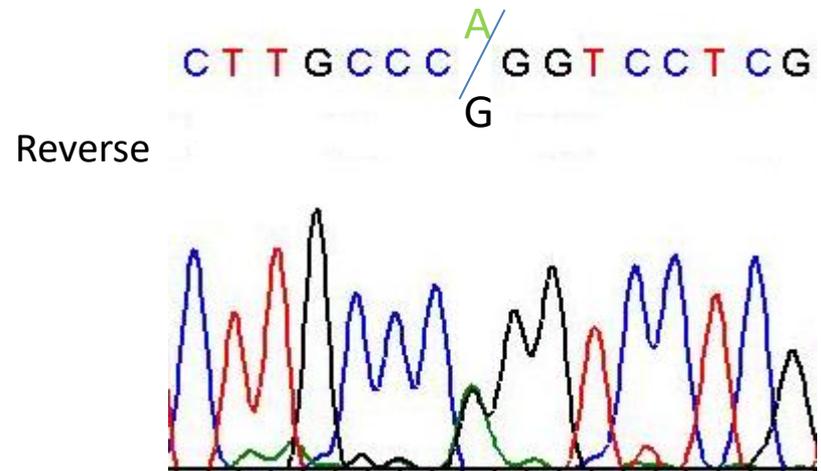
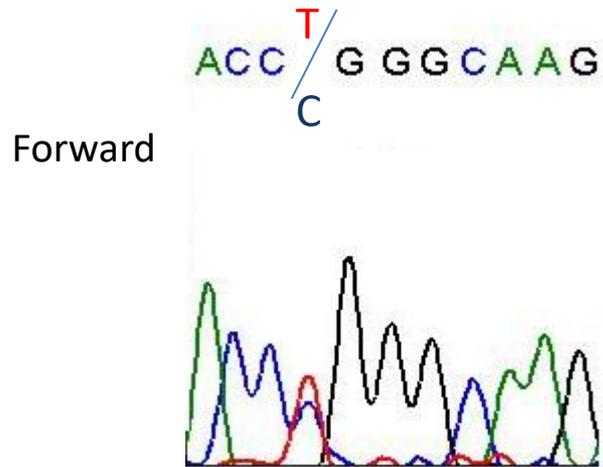
CACCA C ^T/_C T G

Reverse



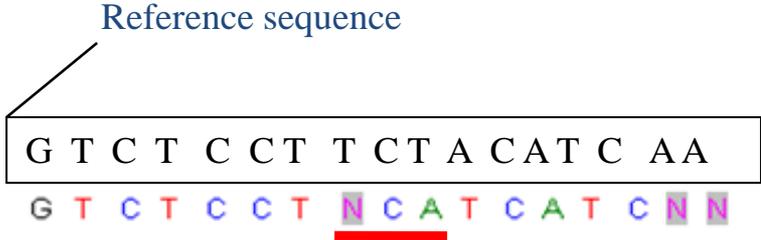
The mutation, c.2324G>A (p.R775K) was found in two patients in our study

A known missense mutation of TRPV4, c.2396C>T (p.P799L) in patient MTP-12 (RF)

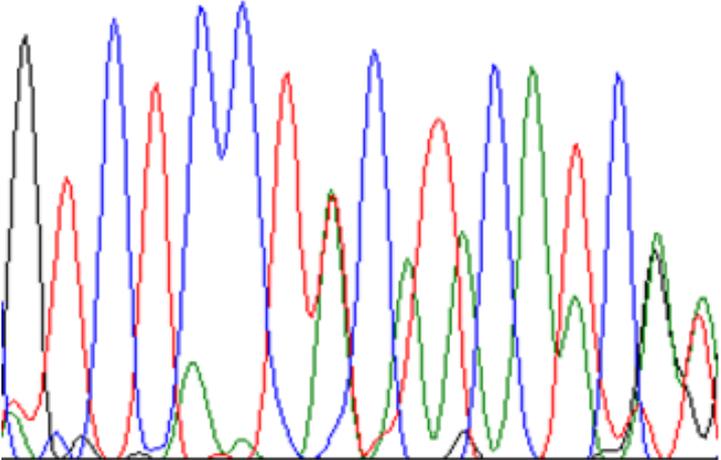


The mutation, c.2396C>T (p.P799L) is a common, recurrent mutation. It was found in 4 patients in our study and one patient in another study

A novel mutation, c.1411_1413 del TTC (p.F471 del) occurred in one MD patient MTP2(MK)



c.1412_1414 del TCT



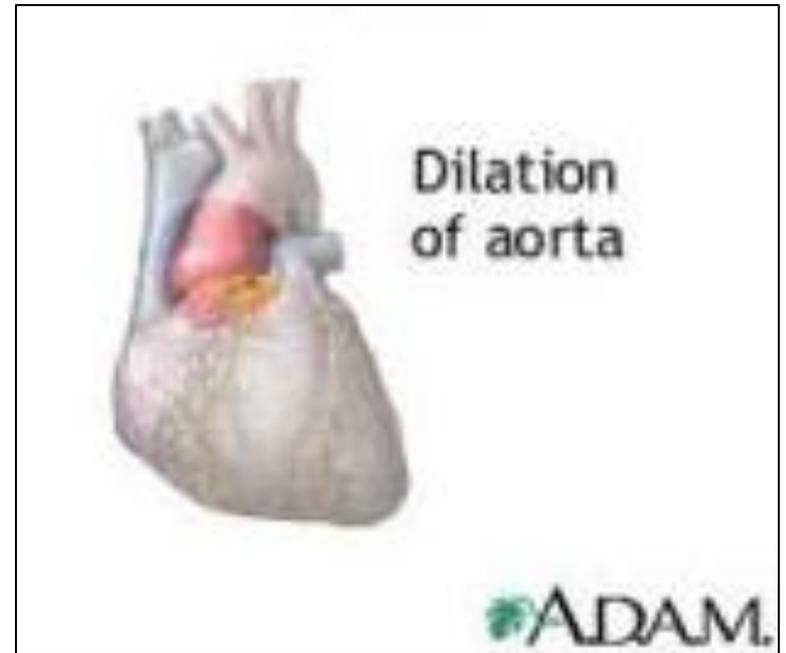
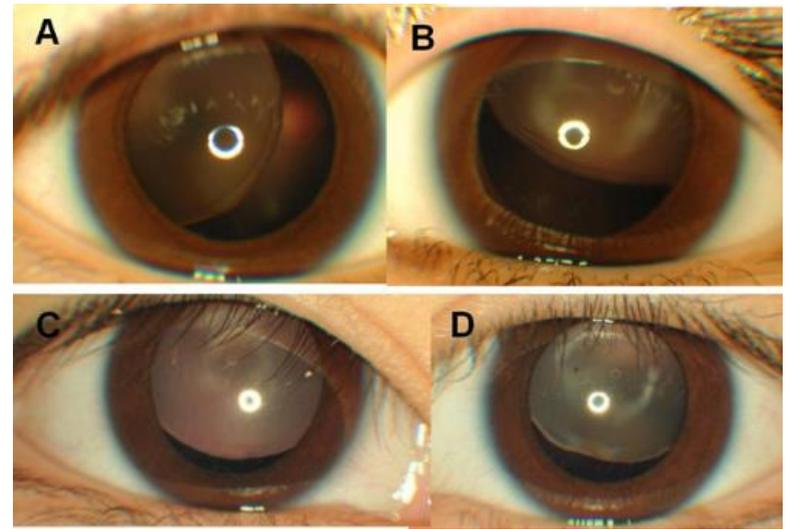
Phe 471 is highly conserved among different species

	471
Human	RDKWRKFGAVSFYINVVSYLC
Mouse	RDKWRKFGAVSFYINVVSYLC
Rat	RDKWRKFGAVSFYINVVSYLC
Dog	RDKWRKFGAVSFYINVVSYLC
Pig	RDKWRKFGAVSFYINVVSYLC
Cattle	RDKWRKFGAVSFYINVVSYLC
Chicken	RDKWRKFGAVSFYISVVSYLC
Zebra fish	RAKWQKFAAVTFYISVFSYLV

Case 4 Marfan 症候群



Pectus excavatum



マルファン体型
水晶体亜脱臼
大動脈基部の拡張

Marfan syndrome Ghentの診断基準

System系	Major Criteria大基準	Minor Criteria小基準
Skeletal System 骨格の症状	<ul style="list-style-type: none"> •Presence of at least four of the following manifestations: 以下の症状のうち少なくとも4例がみられる。Pectus carinatum 鳩胸 •Pectus excavatum requiring surgery 手術が必要な程の漏斗胸 •Reduced upper to lower segment ratio or arm span to height ratio greater than 1.05 下半身に対する上半身の長さが短い、あるいは身長に対するアームスパン(両手を横に広げたときの幅)の比が1.05より大きい。 •Wrist and thumb signs リストサイン(手首を握った際に親指が小指の第一関節を超える。注1)、サムサイン(親指を中にして手を握った際に小指の側から親指の爪が全て出る注1)がある場合 •Scoliosis > 20d or spondyloisthesis 脊柱側弯症(コブ角20度超)または脊椎すべり症 •Reduced extensions at the elbows (<170d) 肘の伸展制限(肘角170度未満) •Medial displacement of the medial malleolus causing pes planus 肘の伸展制限(肘角170度未満) •Protrusion acetabulae of any degree (ascertained on radiographs) 股臼底突出(X線撮影で確認) 	<ul style="list-style-type: none"> •Pectus excavatum of moderate severity 手術は必要ないがある程強い漏斗胸 •Joint hypermobility 非常に柔らかい関節 •Highly arched palate with crowding of teeth 歯が混み合って生えていて口蓋のアーチ(曲り)が高い •Facial appearance (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, down-slating palpebral fissures) 顔貌(長頭、頬骨の形成不全、眼球陥没、下顎の後退、瞼裂外下方傾斜)
Ocular System 眼	<ul style="list-style-type: none"> •Ectopia lentis (dislocated lens) 水晶体偏位(水晶体脱臼) 	<ul style="list-style-type: none"> •Abnormally flat cornea (as measured by keratometry) 異常に平坦な角膜(角膜曲率測定法によって測定) •Increased axial length of globe (as measured by ultrasound) 眼軸長の伸長(超音波によって測定) •Hypoplastic iris or hypoplastic ciliary muscle causing decreased miosis 縮瞳を引き起こす虹彩または毛様筋の形成不全
Cardiovascular System 心臓血管	<ul style="list-style-type: none"> •Dilatation of the ascending aorta with or without aortic regurgitation and involving at least the sinuses of Valsalva; or バルサルバ洞を最低限含む上行大動脈の拡張(大動脈弁閉鎖不全症の有無によらない) •Dissection of the ascending aorta 上行大動脈の解離 	<ul style="list-style-type: none"> •Mitral valve prolapse with or without mitral valve regurgitation 僧帽弁逸脱(僧帽弁閉鎖不全症の有無によらない) •Dilatation of the main pulmonary artery, in the absence of valvular or peripheral pulmonary stenosis or any other obvious cause, below the age of 40 主肺動脈の拡張(肺動脈弁狭窄や末梢性肺動脈狭窄、他に明確な原因がない場合)(40歳未満) •Calcification of the mitral annulus below the age of 40 僧帽弁輪の石灰化(40歳未満) •Dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta below the age of 50 下行胸部大動脈あるいは腹部大動脈の拡張または解離(50歳未満)
Pulmonary System 呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> None メジャー基準はありません 	<ul style="list-style-type: none"> •Spontaneous pneumothorax 自然気胸 •Apical blebs (ascertained by chest radiography) 肺尖部水疱(胸部X線撮影で確認)
Skin and Integument 皮膚と外皮	<ul style="list-style-type: none"> None メジャー基準はありません 	<ul style="list-style-type: none"> •Stretch marks not associated with marked weight changes, pregnancy or repetitive stress 顕著な体重変化、妊娠または反復ストレスに関連しないストレッチマーク •Recurrent or incisional herniae 再発性ヘルニアまたは癒痕ヘルニア
Dura 硬膜	<ul style="list-style-type: none"> •Lumbosacral dural ectasia by CT or MRI 腰部仙部の硬膜拡張(CTあるいはMRIで確認) 	<ul style="list-style-type: none"> None マイナー基準はありません
Family/Genetic History 家族/遺伝歴	<ul style="list-style-type: none"> •Having a parent, child or sibling who meets these diagnostic criteria independently これらの診断基準を満たす親、子供、きょうだいが存在 •Presence of a mutation in FBN1 known to cause the Marfan syndrome マルファン症候群の原因となるFBN1の突然変異 •Presence of a haplotype around FBN1, inherited by descent, known to be associated with unequivocally diagnosed Marfan syndrome in the family 家族内でマルファン症候群の確定診断を受けた親族から遺伝した、FBN1のハプロタイプの存在 	

マルファン症候群の診断基準 厚労省指定難病

- 下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子(*FBN1*、*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3*遺伝子等)に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。
- 遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変(20歳以上では大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大がZスコア ≥ 2.0 、20歳未満ではZスコア ≥ 3.0)(※術後症例の基部病変については術前の状態を遡って診断することが可能)

Shprintzen-Goldberg syndrome (SGS)



URDBMSより

顔面非対称, 眼球突出; ほと胸, 幅広い腹直筋解離; 口蓋の重度の軟部組織肥大 (偽口蓋裂); 上顎および下顎低形成; くも指, 屈指 (Shprintzen 1982) (Copyright Oxford Univ Press)

Shprintzen-Goldberg craniosynostosis syndrome (SGS)

(Craniosynostosis with arachnodactyly and abdominal hernia)

(Marfanoid disorder with craniosynostosis, type

- 冠状, 矢状または人字縫合早期癒合, 長頭, 特異顔貌, 骨格変化 (クモ状肢, クモ指, 屈指, 扁平足, 漏斗胸または鳩胸, 側弯, 関節過動または拘縮, C1/C2 脊椎奇形), 神経学的異常, 知能障害, 脳奇形 (水頭症, 側脳室拡大, Chiari 1 奇形) が特徴である
- 心血管奇形には, MVP, 僧帽弁逆流/機能不全, 大動脈逆流と大動脈基部拡張がありうる
- 最小の皮下脂肪, 腹壁欠損, 近視, 男での停留精巣も特徴である
- SKI が責任遺伝子

診断基準

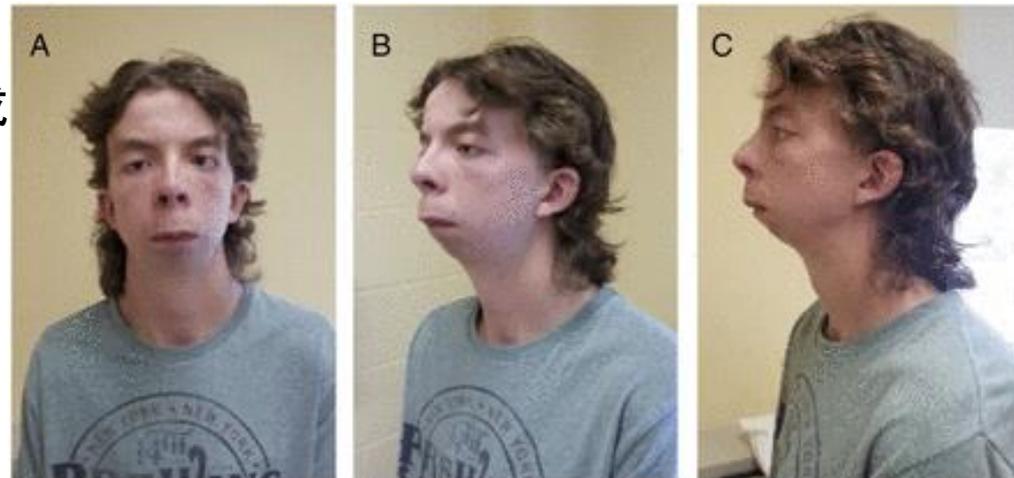
A. 症状

原因遺伝子 (TGFB1, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3 遺伝子等) に変異を認めればロイス・ディーツ症候群と診断が確定する。

変異を認めない場合には、「**水晶体亜脱臼・水晶体偏位を認めず**」、かつ、下記の主要臨床症状のうち全項目を満たすか、ロイス・ディーツ症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

• 主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 大動脈基部病変
3. 特徴的顔貌として以下のi),ii),iii),iv)の3項目以上
 - i) 眼間開離または斜視
 - ii) 口蓋裂または二分口蓋垂
 - iii) 小顎・顎後退または頬骨低形成
 - iv) 頭蓋縫合早期癒合



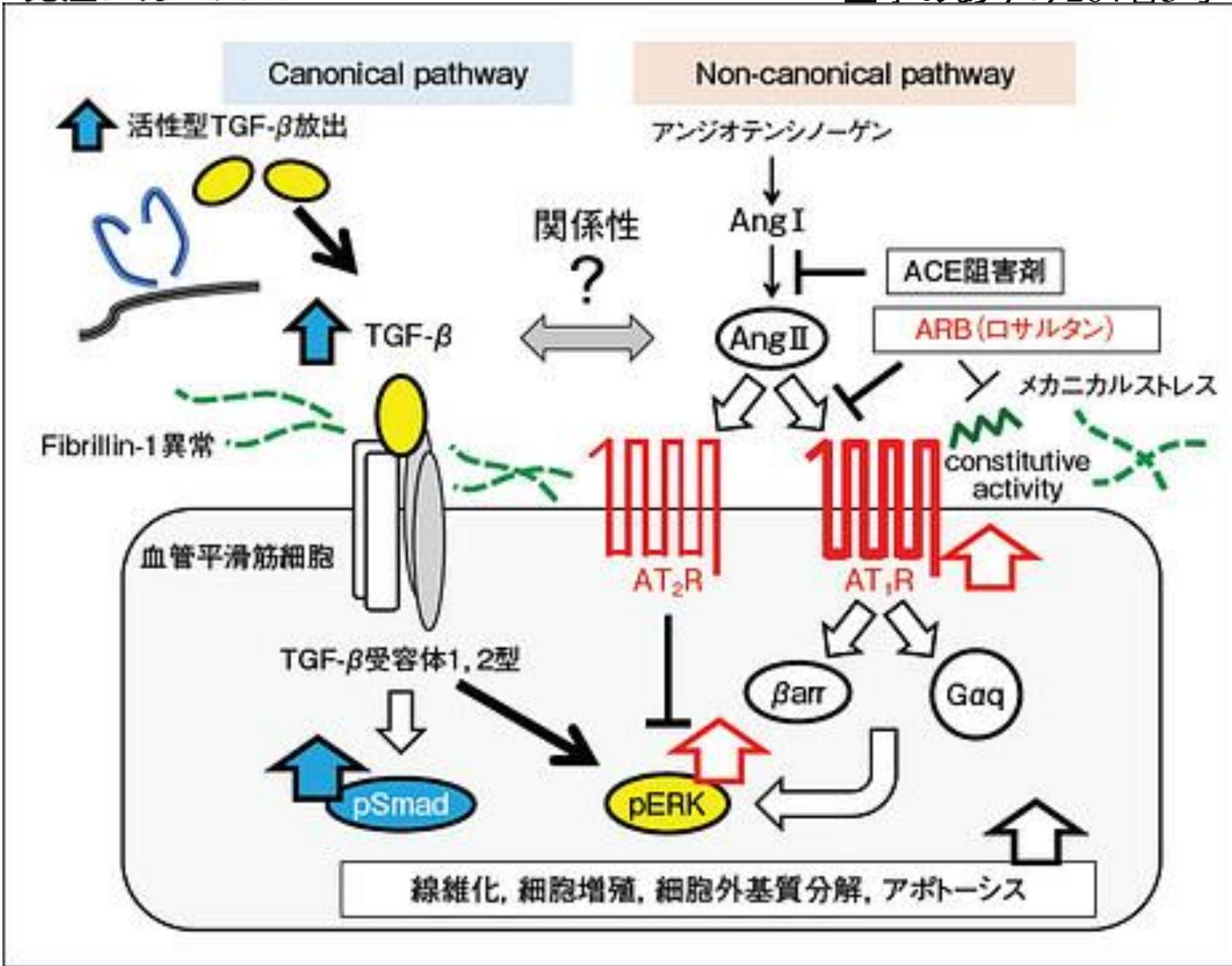


図 2 MFSの大動脈瘤形成におけるcanonical pathwayとnon-canonical pathway

概念・定義

多発性関節拘縮、くも状指、耳介の変形、側弯症、細く長い四肢などを主徴とする常染色体優性遺伝疾患である。

体型的にはマルファン症候群に類似する点が多いが、マルファン症候群では関節弛緩性を呈するのに対し、本症では関節は拘縮する。

特に手指の屈曲拘縮を認める。また、マルファン症候群でしばしば認められる眼症状や大血管系の合併症は伴わない。しばしば乏しい皮下脂肪組織、舟状頭を伴う。遠位型多発性関節拘縮症 (distal arthrogyposis) 9型に分類されている。

病因

FBN2遺伝子の変異が原因である。発症機序は不明である。

疫学

本邦での患者数は不明である。

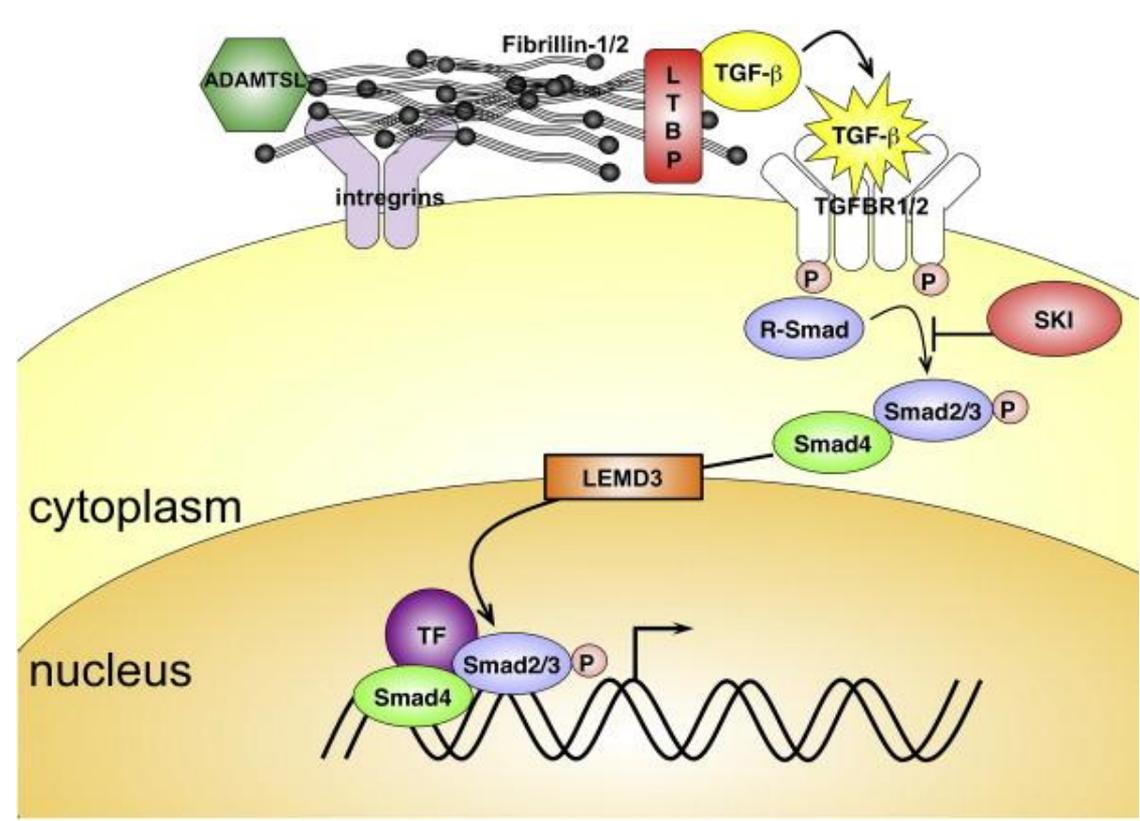
臨床症状

多発性関節拘縮、細く長い指(くも状指)、耳介の変形、細く長い四肢を主徴とする。大部分の症例では心血管病変はないが、

大動脈基部拡張や僧帽弁逸脱を呈する症例がある。顔面正中部の低形成(平坦な顔貌)と小顎症を特徴とする。

感音難聴または伝音難聴が見られることもある。硝子体・網脈絡膜変性から網膜剥離を来す場合がある。四肢体幹ともに短縮し、

低身長となる。著明な脊柱変形(後側弯)、骨萎縮などを呈する場合もある。



Case 5

A. 症状

主要臨床症状

多発性関節拘縮

耳介の変形

長い四肢を伴った細く長い四肢

副症状

舟状頭

乏しい皮下脂肪組織

B. 検査所見: 単純X線検査

脊椎・骨端・骨幹端の全てまたはいずれかの異形成

椎体または恥骨の骨化遅延

C. 遺伝学的検査等

FBN2遺伝子の変異

D. 鑑別診断

なし

E-1. 確実例

Iの主要3症状よりビールズ症候群が疑われ、原因遺伝子(FBN2遺伝子)に変異を認めればBeals症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、主要3症状を全て認め、副症状2症状を認めれば、ビールズ症候群と診断する。

IRUD エクソーム検査

FBN2変異

nm_001999.4:c.3273T>A

Chr5(GRCh37):g.127,680,147A>T
p.(Asn1091Lys)

Case 6 22q11.2欠失症候群

おもな症状

心臓の異常: 大動脈弓の形態異常、肺動脈弁の形態異常、心房中隔欠損症、ファロー四徴症、総動脈幹症、心室中隔欠損症

特異顔貌: 球状の鼻、内眼角贅皮、耳介低位、鼻声、扁平頭蓋底、高い鼻梁、内眼角外方偏位、上向きの眼瞼裂、広い鼻梁、咽頭の異常、口蓋裂

その他: 伝音難聴、失語症、胸腺の形成不全、免疫不全、筋緊張低下

精神の異常: 知的障害, 発達障害: AD/HD, ASD, LD

診断はFISH

Case 7 Hutchison Gilford 症候群

Restrictive dermopathy
(拘束性皮膚障害) 致死性 AR
Hyperkeratosis, thin dermis,
collagen parallel to epidermis, flat
dermal-subcutaneous junction

エクソーム検査

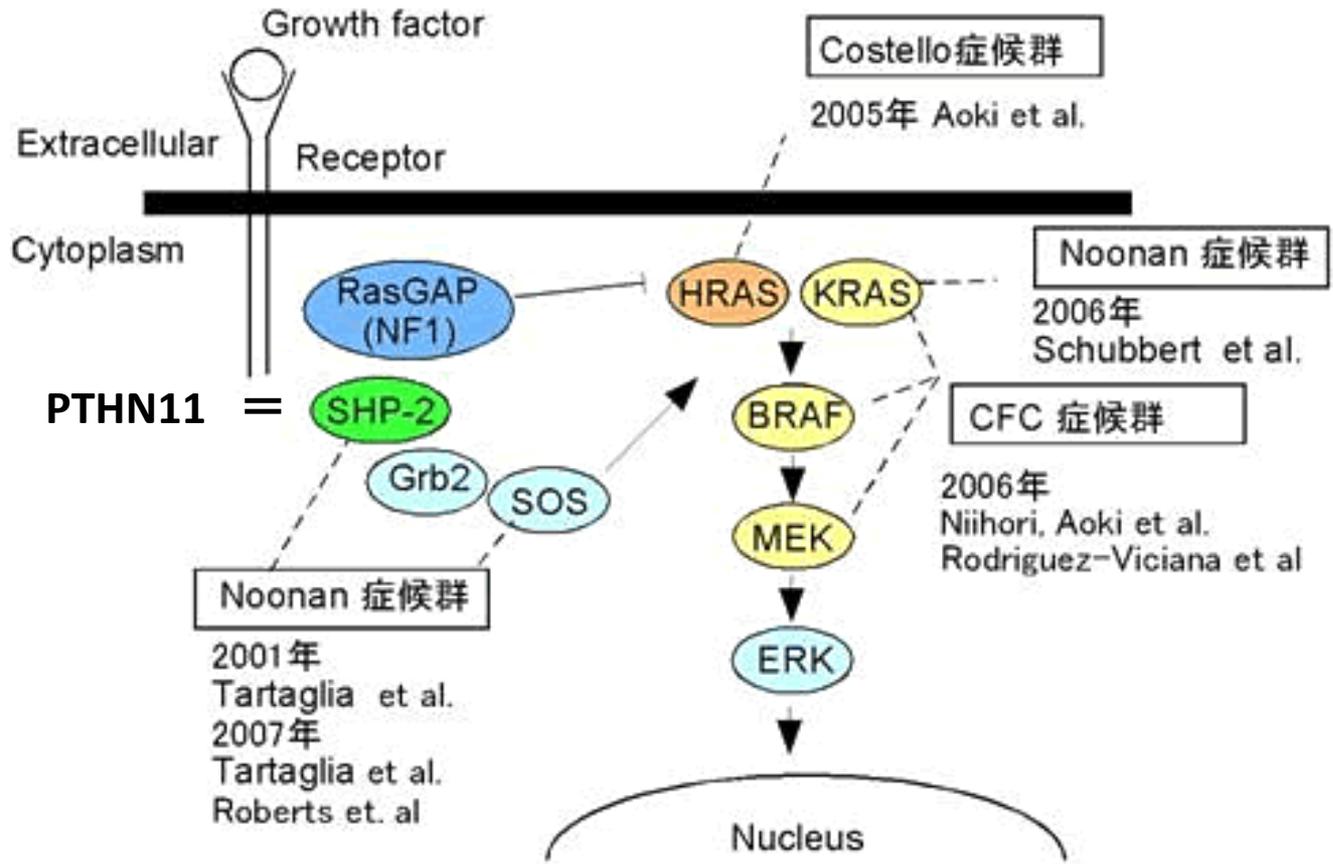
LMNA変異

NM_170707.3:c.1968+1G>A

Chr1(GRCh37):g.156108549G>A

hetero ドナーサイト変異

Case 8 and 9 Noonan 類縁疾患 : RASopathy



井上晋一 科学研究費助成事業 研究成果報告書 平成27年

Case 10 Kabuki 症候群

歌舞伎症候群の特徴

1. **特異顔貌 (100 %)**
長い瞼裂, 下眼瞼の外反,
外側が薄い眉毛,
つぶれた鼻尖, への字口
2. **骨格異常 (92 %)**
第5指中節骨短縮, 脊柱側彎
3. **皮膚紋理異常 (93 %)**
指腹の隆起, 尺側蹄状紋増加
4. **精神遅滞 (92 %)**
5. **成長障害 (83 %)**
6. **思春期早発, 女性化乳房**
7. **自己免疫疾患:ITPなど**



Case 11 O'donnell Luria Rodan 症候群

BWS: 巨大児, 巨舌, 耳朶の線状溝, 眉間の火炎上血管腫

エクソーム検査

KMT2E NM_018682.4:c. 609T>G,p.Y203X,de novo, hetero

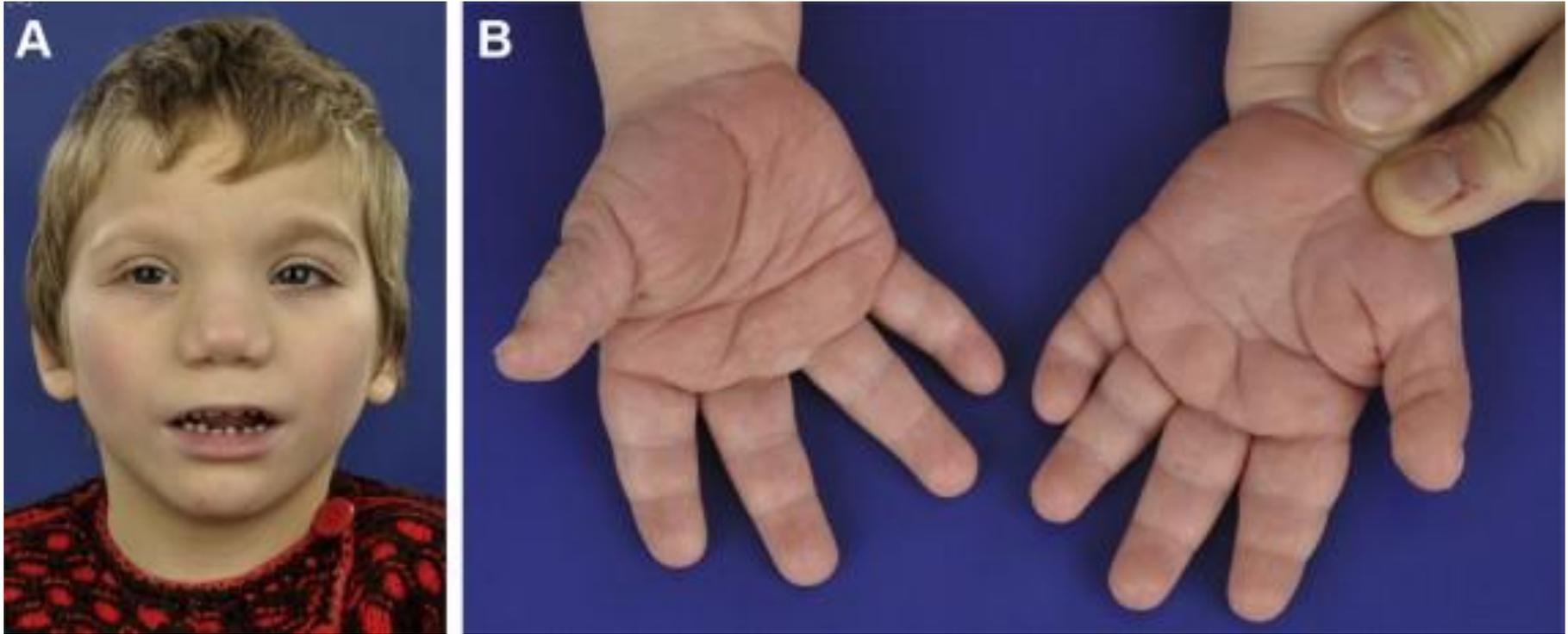
OLD

中等度発達遅滞, 自閉傾向, 不注意傾向, 大頭, 長頭, 前額突出, 両眼開離, 瞼裂斜下, 目立つ人中, 軽度脳萎縮, 小脳扁桃低形成



Face 2 geneより

Case 12 New syndrome ?



- J.M.Cobben^{ab}M.M.Weiss^bF.S.van Dijk^bR.De Reuver^dC.de Kruiff^a W.Pondaag^c R.C.Hennekam^a H.G.Yntema^d A *de novo* mutation in *ZMYND11*, a candidate gene for 10p15.3 deletion syndrome, is associated with syndromic intellectual disability. European Journal of Medical Genetics Volume 57, Issues 11–12 November–December 2014, Pages 636-638.

類似の表現型を持つ患者について IRUD エクソーム検査
ZMYND11:NM__006624:exon15:c.C1798T:p.R600W,de novo

Case 13 Desanto-Sinawi 症候群

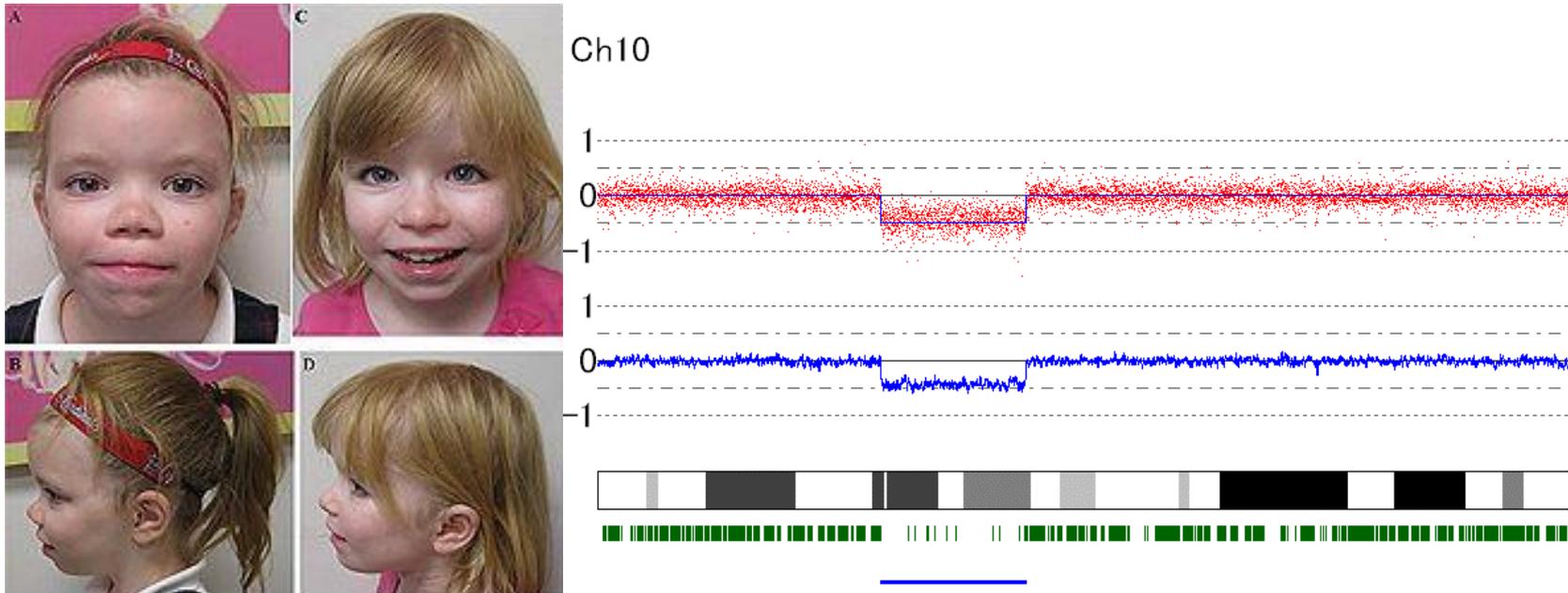
マイクロアレイ染色体検査

Chr 7q36.2 153,450,090 – 153,837,855 0.4Mb dup 0.495 問題なし

Chr 9p12-11.2 43,4699,846 – 43,841,603 0.4 Mb del 0.61 問題なし

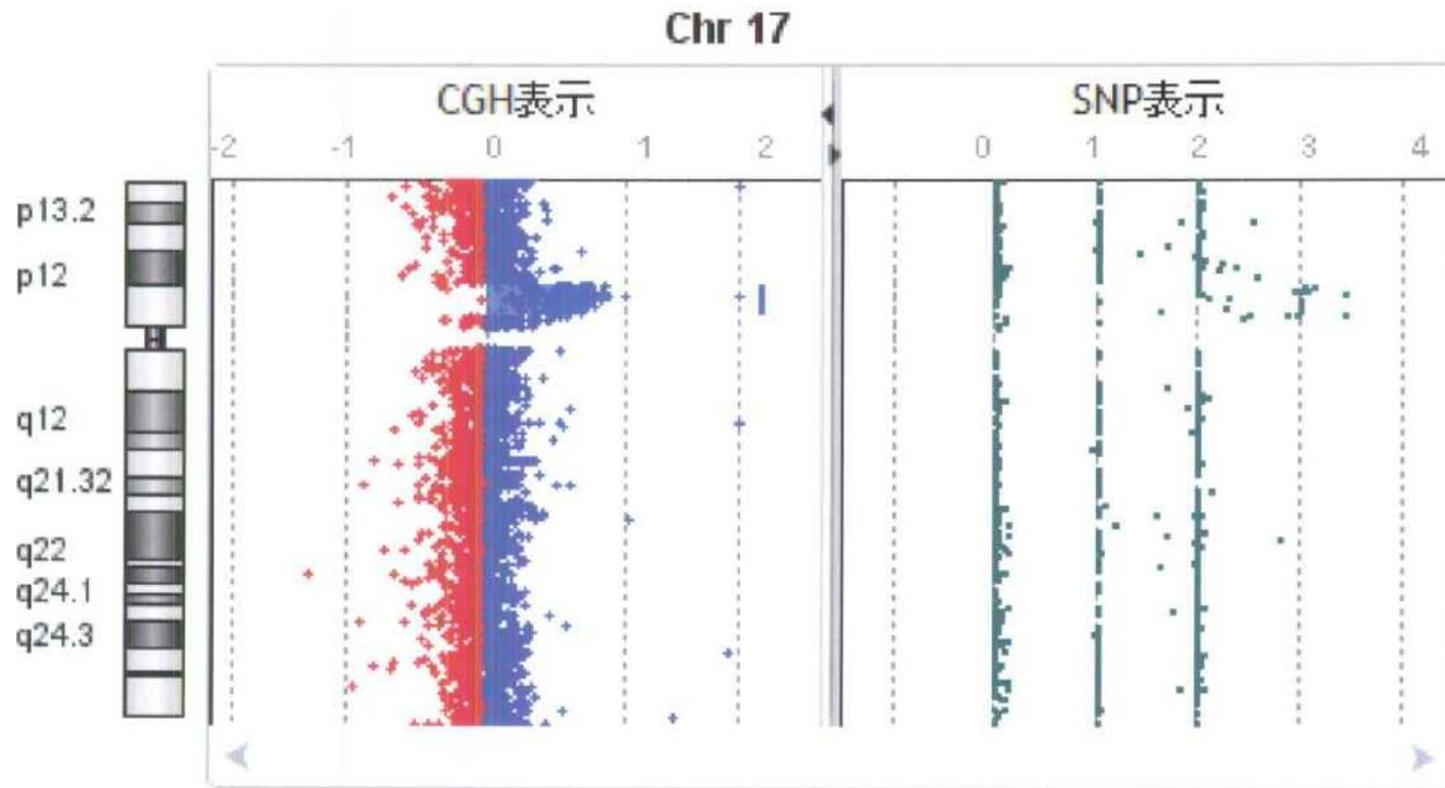
Chr 10p12.33-12.1 18,428,877 – 28,961,889 10 Mb del 病因

ClinGenこのうち%HI, pLI, LOEUFで基準を超えるものはMLLT10, ARHGAP21, **WAC**, SKIDA1, NEBL, BMI1, RAB, MYO3A, GAD, ABI1, YMF1L1



Case 14 Potocki Lupski syndrome

精神運動発達遅滞・非特異的な顔貌所見
筋緊張低下
自閉スペクトラム症状を疑わせる常同行為



Case 15 Temple症候群

1. 筋緊張低下, 精神運動発達遅滞 頸定5か月, 伝い歩き1歳8か月, 片言のみ
2. 成長障害 38週0日 1518 g 44.8 cmで出生
9か月で63.1 cm 4820 g HC 41.5 cm
1歳9か月で73.0 cm 5520 g HC 46.0 cm
3. 特異顔貌: 前額突出, 大きな目, への字口, ややpointed chin, 左耳介低形成, 左難聴, 高口蓋なし, padなし, 側彎なし
4. VSD
5. 摂食障害(偏食)
6. 血液検査異常なし, 頭部MRI/CT異常なし

46,XY

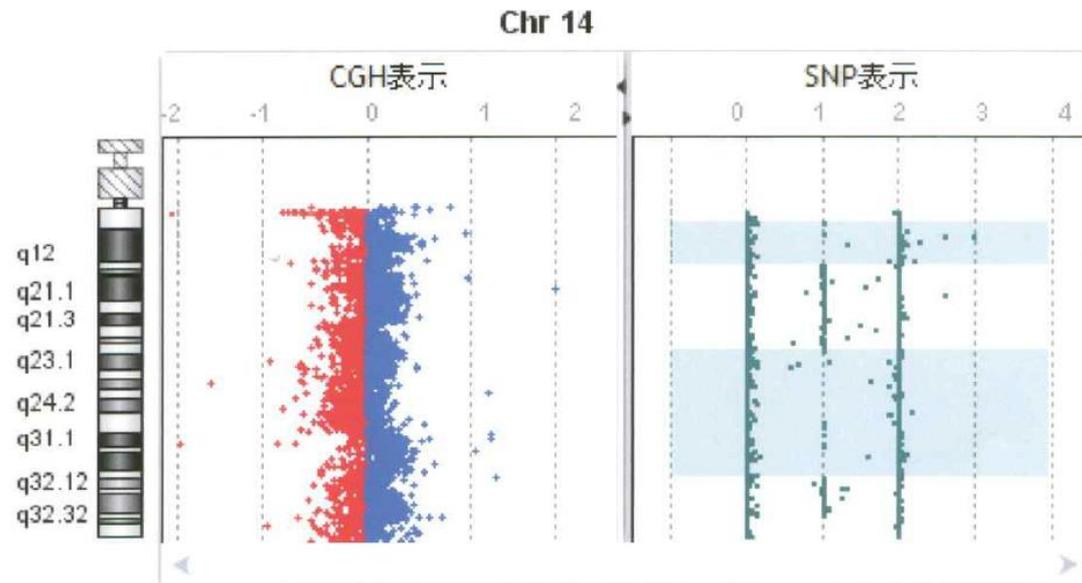
FISH: NSD1 2 copies

かずさ遺伝子検査歌舞伎症候群:
KMT2D, KDM6Aいずれにも変異を検出せず.

IRUD (2021 8 30) 結果未着

マイクロアレイ染色体検査: 14番染色体UPD

メチル化検査: 父由来UPD



Case 16 ATRX

重度の発達遅滞を持つ男児の兄弟例

特異顔貌あり

46,XY

かずさDNA研究所

ターゲット遺伝子検査(保険収載)

ATRX NM_000489.5 missense variant c.6254G>A, p.Arg2085His

5-アミノレブリン酸

まとめ

- 希少疾患のなかで、先天異常症候群とされる疾患が多数記載されるようになってきた。
- 頻度が高く、表現型が比較的特徴的であったり、心疾患や眼疾患などの合併奇形の診断を手掛かりに臨床診断にいたる症例があるので診断のヒントとして有用である。
- これらの疾患にはしばしば、G-bandやFISH法で同定できるゲノム異常があるので、診断上有用である。
- それ以外の多くの疾患は非常にまれで、診断が困難なことが多い。
- これらについては遺伝学的検索を併用すると有用なことがある。すなわち、G-band染色体検査、マイクロアレイ染色体検査、エキソーム検査などである。